

综述

血管紧张素转换酶2对儿童2019 冠状病毒病的作用研究进展

刘婧¹ 陈国倩¹ 卫丽² 综述 焦富勇² 审校

(1. 西安医学院研究生处, 陕西 西安 710021;
2. 陕西省人民医院儿童病院儿内科, 陕西 西安 710068)

[摘要] 随着严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)在全球的肆虐, 儿童感染者人数也越来越多。血管紧张素转换酶2(ACE2)是SARS-CoV-2感染人体的结合位点之一, 可以与病毒尖峰蛋白结合, 使得跨膜丝氨酸蛋白酶(TMPRSS2)启动S蛋白触发感染, 引起白细胞介素-1、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子等多种炎症因子的产生。与成人相比, 儿童的ACE2及TMPRSS2的表达水平较低, 推测儿童症状较成人轻, 发病人数较成人少均与此有关。该综述对SARS-CoV-2感染过程中ACE2的作用研究进展进行总结, 有助于了解SARS-CoV-2的致病机制, 为更好地开发药物及疫苗, 防治儿童2019冠状病毒病提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(12): 1344-1348]

[关键词] 2019冠状病毒病; 严重急性呼吸综合征冠状病毒2; 血管紧张素转换酶2; 跨膜丝氨酸蛋白酶; 儿童

A review on the role of angiotensin-converting enzyme 2 in children with coronavirus disease 2019

LIU Jing, CHEN Guo-Qian, WEI Li, JIAO Fu-Yong. Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China (Jiao F-Y, Email: 3105089948@qq.com)

Abstract: With the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) all over the world, there is an increasing number of children with such infection. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), one of the binding sites for SARS-CoV-2 infection in humans, can bind to viral spike proteins, allowing transmembrane serine protease (TMPRSS2) to activate S-protein to trigger infection and induce the production of various inflammatory factors such as interleukin-1, interferon- γ , and tumor necrosis factor. Compared with adults, children tend to have lower expression levels of ACE2 and TMPRSS2, which are presumed to be associated with milder symptoms and fewer cases in children. The article summarizes the research advances in the role of ACE2 during SARS-CoV-2 infection, in order to help understand the pathogenic mechanism of SARS-CoV-2 and provide a reference for better development of drugs and vaccines to prevent and treat coronavirus disease 2019 in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(12): 1344-1348]

Key words: Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Angiotensin-converting enzyme 2; Transmembrane serine protease; Child

2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的以呼吸系统症状为主要表现的疾病^[1]。SARS-CoV-2是一种单股正链RNA病毒,

为 β 属冠状病毒, 有包膜, 颗粒呈圆形或者椭圆形, 常为多形性, 直径60~140 nm。该病毒对紫外线和热敏感, 56℃ 30 min、乙醚、75%的乙醇、含铝消毒剂、过氧乙酸、氯仿的脂溶剂均可有效灭活病毒, 但氯己定不可有效灭活该病毒^[2]。截至

[收稿日期] 2020-07-16; [接受日期] 2020-10-23

[作者简介] 刘婧, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 焦富勇, 男, 教授。Email: 3105089948@qq.com。

2020年10月4日,全球范围内的COVID-19大流行已导致约3480万人患病和超过100万人死亡^[3]。血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是SARS-CoV-2感染人体的结合位点之一,可与病毒尖峰蛋白结合,使得跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane serine proteinase 2, TMPRSS2)启动S蛋白触发感染^[4],引起白细胞介素-1(IL-1)、干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)等多种炎症因子的产生。与成人相比,儿童ACE2及TMPRSS2的表达水平较低^[5],推测儿童症状较成人轻,发病人数较成人少均与此有关。该综述对SARS-CoV-2感染过程中ACE2的作用研究进展进行总结,有助于了解SARS-CoV-2的致病机制,为更好地开发药物及疫苗,防治儿童COVID-19提供参考。

1 儿童COVID-19的临床特点

疫情初期,COVID-19相关病例报道主要以老年病人为主,儿童病例较少。截至2020年2月11日,中国报告的72314例SARS-CoV-2感染病例中,19岁以下人群占2%^[6]。随着疫情的发展,儿童发病人数逐渐增加,病毒感染波及早产儿、婴幼儿^[7-9],各个年龄段均易感,无明显性别差异^[10-11]。儿童患者多因与感染者或无症状感染者密切接触而患病^[12]。感染后最常见症状为发热、咳嗽、流涕等上呼吸道感染症状^[13-14],也存在部分无症状感染者。胸部CT提示磨玻璃样改变或双肺纹理增粗,咽拭子SARS-CoV-2核酸检测为阳性,与成人相比,症状通常较轻,重型者少见^[14-16],多在1周后恢复。部分儿童和新生儿症状不典型,可以呕吐、腹泻和其他胃肠道症状为首表现。儿童无症状感染者占比较高。无症状感染者作为传染源之一,是防控的难点^[17]。因此虽然儿童轻症患者居多,但同样需做到早识别、早隔离、早诊断和早治疗。

有研究证明儿童患病后症状较轻可能与儿童免疫功能尚不成熟、病毒感染诱发的免疫应答水平低下有关,因此并不会造成较为严重的免疫损伤^[17-19];也有研究认为,儿童可能因为ACE2蛋白的表达不足或发育及功能不成熟,而表现为症状轻微^[20]。

对于婴幼儿来说,有研究指出SARS-CoV-2病毒蛋白(ORF1ab、ORF10和ORF3a)可以使血红

蛋白的1- β 链分解形成铁卟啉,而且可抑制血红素的正常代谢途径,干扰人体正常血红素合成代谢^[21]。而新生儿胎儿血红蛋白比例高达80%的,其由 α 链和 γ 链组成,可以对机体起到一定保护作用,抵御SARS-CoV-2感染。其他病毒的交叉免疫也可能为儿童提供一定的保护作用^[22]。6岁以下的儿童平均每年可能发生8~12次上呼吸道感染,而青少年和成人每年平均仅可能发生2~4次^[23]。儿童不成熟的免疫系统及其有效的T细胞可能会更容易清除SARS-CoV-2病毒^[24]。

2 血管紧张素转换酶2

ACE2是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)中的关键元素^[25-26],于20年前首次被发现,ACE2和ACE的金属蛋白酶催化结构域有42%的同源性^[26]。ACE2是一种糖蛋白金属蛋白酶,以两种形式存在:膜结合和可溶性^[27-28]。膜结合型是具有胞外结构域的结构跨膜蛋白,它是SARS-CoV-2棘突蛋白的受体;另一种是代表循环ACE2的可溶性形式,可作为N-末端的外结构域被切割及分泌,循环中能够发现其低浓度存在,但可溶性ACE2的生理意义尚不清楚。

ACE2主要由肺、肠、肾、心脏和血管的上皮细胞表达,卵巢、睾丸中也有表达。ACE和ACE2均属于二肽基羧基二肽酶的ACE家族,具有调节血压等重要生理功能^[29]。然而,ACE和ACE2的活性位点不同,因此ACE抑制剂并不抑制ACE2的活性^[30]。ACE2的功能是通过将血管紧张素I(Ang I)转化为血管紧张素(Ang1~9),并将血管紧张素II(Ang II)降解为Ang1~7,当Ang1~9与Mas受体结合时,可拮抗经典肾素-血管紧张素(RAS)系统,从而起到抗炎、减少器官损伤等作用^[29]。

2.1 ACE2与SARS-CoV-2

ACE2是SARS-CoV-2的侵入靶点,其与SARS-CoV-2的病毒尖峰蛋白结合,使得TMPRSS2启动S蛋白触发感染^[4],当病毒感染细胞后,会引起IL-1、IFN- γ 、TNF等多种炎症因子的产生。同时,有研究发现IL-4和IFN- γ 能够下调ACE2的表达^[31]。当ACE2表达下调时,就会激活RAS系统,导致心脏、肺、肠道等器官受损。因此人群ACE2表达、功能的差异,药物RAS阻断剂都可能增加ACE2水平,增加某些器官(如肺和心脏)

内 SARS-CoV-2 感染的有效底物, 进而增加 SARS-CoV-2 感染的风险, 加重感染后严重性。虽然血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 不直接调节 ACE2, 但 ACEI 和血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 都可以间接导致 ACE2 表达增加^[32], 并激活 ACE2, 维持其与 Ang II 的结合, 这可能延缓 ACE2 与 SARS-CoV-2 结合。有动物研究表明, 接受 ACEI/ARB 治疗的小鼠中 ACE2 的表达显著增加^[32-33]。

如前所述, ACE2 在人体不同的器官系统均有分布, 感染 SARS-CoV-2 的患儿会出现各种不同系统受损的临床表现, 但 ACE2 与 TMPRSS2 在不同的器官中表达水平存在一定的差异性。

肺内 ACE2 主要于 I 型和 II 型肺泡上皮细胞中表达, 而在细支气管上皮细胞中的表达程度相对较低^[34-35]。有研究显示 ACE2 在 COVID-19 患者肺内表达水平较高^[36], 提示肺内 RAS 的激活可能与 SARS-CoV-2 感染后呼吸道症状明显, 造成肺部损伤有关^[37]。SARS-CoV-2 感染后可能下调 ACE2, 导致 Ang II 的过度积聚, 从而诱发急性呼吸窘迫综合征和暴发性心肌炎^[38]。最近的一项研究表明^[39], COVID-19 患者的血清 Ang II 水平显著高于健康人, 并与病毒载量呈线性相关, 可以推测 SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合可能会减弱 ACE2 的剩余活性, 使 ACE/ACE2 失衡, Ang II 活性升高, 导致肺血管收缩和氧化应激致器官损伤, 从而增加急性肺损伤 (ALI) 的风险^[40]。一项基于公共基因表达数据的分析显示: 与成人相比, 儿童上呼吸道和下呼吸道的 ACE2 和 TMPRSS2 表达水平均偏低^[5], 这可能也是儿童患者临床表现症状较轻的原因之一。

另一项基于单细胞水平的 Meta 分析指出: COVID-19 患者合并心脏损伤的发病率为 13%, ACE2 在心脏中的表达水平高于肺脏, 但 TMPRSS2 表达却显著低于肺组织, 这一机制降低了心脏对 SARS-CoV-2 的易感性^[41]。与成人相比, ACE2 在胎儿心脏中表达较低, 而 TMPRSS2 表达无显著差异, 因此可推测与成人患者相比, 儿童患者心血管症状出现可能性也较低。

而一项 SARS-CoV-2 导致的消化系统损伤的研究表明^[42], ACE2 不仅在 II 型肺泡细胞、食管上皮细胞和复层上皮细胞中高表达, 也会在回肠和结肠吸收性肠上皮细胞中表达。与心血管系统不同之处在于, 消化系统中 ACE2 和 TMPRSS2 表达

水平均较高, 这提示消化系统可能具有更高的被 SARS-CoV-2 感染的风险, 与部分 COVID-19 患儿以消化道症状作为首发症状情况相吻合。

ACE2 在肾脏中也有较高水平的表达^[43]。一份基于 15 个正常肾脏样本的基因测序研究结果表明^[44], ACE2 和 TMPRSS2 在肾脏的足细胞和近端小管细胞中都有较高水平的表达, 提示该细胞有作为 SARS-CoV-2 宿主细胞的可能。

ACE2 基因是 Xp22.2 连锁基因^[45], 这可能也是 COVID-19 中观察到的女性保护作用的基础。

2.2 SARS-CoV 与 SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 的 S 蛋白与 SARS-CoV 的 S 蛋白在受体结合域上三维结构类似, 因此 SARS-CoV-2 也可以通过病毒颗粒表面 S 蛋白与肺部上皮细胞表面的 ACE2 结合介导病毒进入细胞^[20, 46]。在 SARS-CoV 中, ACE2 的过度表达可以促进病毒进入机体, 并且在对病毒有抵抗力的细胞中进行复制^[47]。在 SARS-CoV-2 中也发现了类似的发病机制, 也被证实其进入宿主细胞同样依赖于 ACE2, 并且 SARS-CoV-2 棘突蛋白与 ACE2 的亲合力可能是 SARS-CoV 棘突蛋白与 ACE2 亲和力的 10~20 倍^[48], 这表明, SARS-CoV-2 可以靶向攻击 SARS-CoV 靶向的同一类细胞, 事实上, SARS-CoV 在肺组织中主要定位于肺细胞和巨噬细胞^[49], 使患儿出现一系列的呼吸道症状。动物模型显示, SARS-CoV 感染后 ACE2 表达下调, 产生与急性肺损伤和心肌收缩力受损相关的炎症反应^[50]。那么如果 SARS-CoV-2 存在同样的机制, 这可能成为急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、心肌损伤和暴发性心肌炎发生的基础, 同样 ARDS 在 SARS 中高度流行, 原因也可能是病毒的嗜肺性。

3 展望

重症 COVID-19 病死率高, 预防和改善 SARS-CoV-2 引起的心脏、肾脏、肝脏等器官受损在治疗过程中极其重要。从侵袭靶点 ACE2 寻找 COVID-19 的治疗药物和方法具有一定的潜力。有研究表明, 急性呼吸衰竭小鼠应用重组 ACE2 可以改善小鼠的肺功能相关指标^[51]。也有动物实验证实, 表达 SARS-CoV S 蛋白的减毒牛痘病毒能诱导小鼠产生保护性的中和抗体, 起到预防 SARS 的作

用,而表达 SARS-CoV-2 S 蛋白的副流感病毒也能诱导非洲绿猴产生保护性的中和抗体^[52-53]。这提示 S 蛋白的抗体可能在 SARS-CoV-2 的治疗中发挥作用,甚至改善预后。

SARS-CoV-2 除了通过病毒表面棘突蛋白与 ACE2 结合侵袭宿主细胞外,还能通过棘突蛋白与 CD147 相互作用侵入宿主细胞^[54-55]。而 CD147 通常高表达于正常肾脏的肾小管上皮细胞的基膜外侧^[56],因此, SARS-CoV-2 还可能通过 CD147 的介导导致患者肾小管损伤。

目前 SARS-CoV-2 致病的机制尚未完全明确,尤其是儿童 COVID-19 病例相对较少,加之儿童群体特殊的生理特点,专门针对儿童 COVID-19 的药物临床试验并未开展。现行指南均指出^[57],关于儿童 COVID-19 治疗,尚无特效抗病毒药物,建议早期使用 IFN 及洛匹那韦/利托那韦,或可加用利巴韦林,临床实际工作中 IFN- α 和洛匹那韦/利托那韦较为常用。研究 ACE2 在 COVID-19 患儿中的发病机制,对于将来能够开展更多的药物临床试验以证实其在治疗儿童 COVID-19 中的有效性与安全性,以及疫苗的研发都有十分重要的作用。

【参 考 文 献】

- [1] Ding Q, Lu P, Fan Y, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China[J]. J Med Virol, 2020, 92(9): 1549-1555.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J].中国医药,2020,15(6): 801-805.
- [3] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): data as received by WHO from national authorities, as of 04 October 2020, 10 am CEST[EB/OL]. [2020-10-05]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201005-weekly-epi-update-8.pdf>.
- [4] Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein[J]. Cell, 2020, 181(2): 281-292.e6.
- [5] Saheb Sharif-Askari N, Saheb Sharif-Askari F, Alabed M, et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, ACE2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD[J]. Mol Ther Methods Clin Dev, 2020, 18: 1-6.
- [6] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention[J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [7] 陈锋,刘智胜,张芙蓉,等.中国首例儿童危重型新型冠状病毒肺炎[J].中华儿科杂志,2020,58(3): 179-182.
- [8] 王劲,王丹,陈国策,等.以消化道症状为首表现的新生儿 SARS-CoV-2 感染 1 例[J].中国当代儿科杂志,2020,22(3): 211-214.
- [9] 张国勋,张爱民,黄丽,等.一对双胞胎女童同时感染新型冠状病毒[J].中国当代儿科杂志,2020,22(3): 221-225.
- [10] Cao Q, Chen YC, Chen CL, et al. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics[J]. J Formos Med Assoc, 2020, 119(3): 670-673.
- [11] Su L, Ma X, Yu H, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19[J]. Emerg Microbes Infect, 2020, 9(1): 707-713.
- [12] Shen KL, Yang YH, Jiang RM, et al. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition)[J]. World J Pediatr, 2020, 16(3): 232-239.
- [13] 蔡洁皓,王相诗,葛艳玲,等.上海首例儿童新型冠状病毒感染[J].中华儿科杂志,2020,58(2): 86-87.
- [14] 湖北省医学会儿科学分会,武汉医学会儿科学分会,湖北省儿科医疗质量控制中心.湖北省儿童新型冠状病毒感染诊疗建议(试行第一版)[J].中国当代儿科杂志,2020,22(2): 96-99.
- [15] He H, Zhao S, Han L, et al. Anesthetic management of patients undergoing aortic dissection repair with suspected severe acute respiratory syndrome COVID-19 infection[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 34(6): 1402-1405.
- [16] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 727-733.
- [17] 马耀玲,夏胜英,王敏,等.115 例新型冠状病毒感染儿童的临床特点分析[J].中国当代儿科杂志,2020,22(4): 290-293.
- [18] 刘苗,万曦,涂晓燕,等.一起家庭聚集性儿童感染新型冠状病毒分析[J].武汉大学学报(医学版),2020,41(3): 362-365.
- [19] 方峰,罗小平.面对 2019 新型冠状病毒感染重大疫情:儿科医生的思考[J].中华儿科杂志,2020,58(2): 81-85.
- [20] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460.
- [21] Liu WZ, Li HL. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit heme metabolism[J]. Am Chem Soc, 2020. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173. Online ahead of print.
- [22] Chen IM, Loh JP, Chuah CXP, et al. Evidence for cross-protection against subsequent febrile respiratory illness episodes from prior infections by different viruses among Singapore military recruits 2009-2014[J]. J Infect Dis, 2019, 219(12): 1913-1923.
- [23] Weintraub B. Upper respiratory tract infections[J]. Pediatr Rev, 2015, 36(12): 554-556.
- [24] Day CW, Baric R, Cai SX, et al. A new mouse-adapted strain of SARS-CoV as a lethal model for evaluating antiviral agents *in vitro* and *in vivo*[J]. Virology, 2009, 395(2): 210-222.
- [25] Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, et al. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(5): H958-H970.

- [26] Bitker L, Burrell LM. Classic and nonclassic renin-angiotensin systems in the critically ill[J]. *Crit Care Clin*, 2019, 35(2): 213-227.
- [27] Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33238-33243.
- [28] Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2013, 77(2): 301-308.
- [29] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7)[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- [30] Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, et al. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metalloprotease and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2002, 80(4): 346-353.
- [31] de Lang A, Osterhaus AD, Haagmans BL. Interferon-gamma and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells[J]. *Virology*, 2006, 353(2): 474-481.
- [32] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2605-2610.
- [33] Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, et al. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 1965-1974.
- [34] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 112-116.
- [35] 胡晓维, 章锐锋, 应可净. 血管紧张素转化酶2和肺部疾病的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(7): 534-536.
- [36] Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease[J]. *J Pathol*, 2007, 212(1): 1-11.
- [37] 荣健, 王文欣, 颀迎新, 等. 基于公共数据库挖掘的ACE2肺部表达差异及与新型冠状病毒肺炎的相关性的功能预测[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(19): 2881-2885.
- [38] Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? a call for epidemiologic investigations[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 870-874.
- [39] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 364-374.
- [40] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [41] Liu H, Gai S, Wang X, et al. Single-cell analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1733-1741.
- [42] Ma CX, Cong YZ, Zhang H. COVID-19 and the digestive system[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1003-1006.
- [43] Zhang YM, Zhang H. Genetic roadmap for kidney involvement of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(7): 1044-1046.
- [44] Pan XW, Xu D, Zhang H, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1114-1116.
- [45] Liu J, Ji H, Zheng W, et al. Sex differences in renal angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) activity are 17 β -oestradiol-dependent and sex chromosome-independent[J]. *Biol Sex Differ*, 2010, 1(1): 6.
- [46] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): 565-574.
- [47] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 450-454.
- [48] Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, et al. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV)[J]. *Virusdissease*, 2020, 31(1): 13-21.
- [49] Shieh WJ, Hsiao CH, Paddock CD, et al. Immunohistochemical, in situ hybridization, and ultrastructural localization of SARS-associated coronavirus in lung of a fatal case of severe acute respiratory syndrome in Taiwan[J]. *Hum Pathol*, 2005, 36(3): 303-309.
- [50] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [51] Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(5): 543-548.
- [52] Bukreyev A, Lamirande EW, Buchholz UJ, et al. Mucosal immunisation of African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*) with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS[J]. *Lancet*, 2004, 363(9427): 2122-2127.
- [53] Bisht H, Roberts A, Vogel L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein expressed by attenuated vaccinia virus protectively immunizes mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(17): 6641-6646.
- [54] Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein[EB/OL]. *bioRxiv*. (2020-3-14)[2020-07-15]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.14.988345v1>.
- [55] Ashary N, Bhide A, Chakraborty P, et al. Single-cell RNA-seq identifies cell subsets in human placenta that highly expresses factors driving pathogenesis of SARS-CoV-2[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 783.
- [56] 吕灵璐, 柳赞昊, 张玲. 新型冠状病毒感染致肾脏损伤机制进展[J]. *公共卫生与预防医学*, 2020, 31(4): 101-105.
- [57] 唐雨一, 刘恩梅. 儿童2019冠状病毒病抗病毒药物治疗选择与思考[J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26(4): 42-45.

(本文编辑: 万静)